

Reference 21

(21)

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-84987

(43) 公開日 平成10年(1998) 4月7日

(51) Int.Cl.⁸

識別記号

F I

C 1 2 P 41/00

C 1 2 P 41/00

// (C 1 2 P 41/00

C 1 2 R 1:865)

審査請求 未請求 請求項の数11 O L (全 8 頁)

(21) 出願番号 特願平8-246687

(22) 出願日 平成8年(1996) 9月18日

(71) 出願人 000002934

武田薬品工業株式会社

大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号

(72) 発明者 山野 徹

兵庫県伊丹市鋤物師2丁目69番地 メゾ

ン・ド・オーク105号

(72) 発明者 三輪 勝彦

大阪府豊中市服部豊町2丁目23番31号 ジ

エルミナル服部 201号

(72) 発明者 川田 満

兵庫県尼崎市塚口町4丁目25番3号

(74) 代理人 弁理士 朝日奈 忠夫 (外1名)

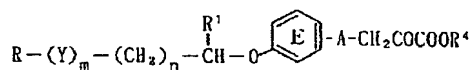
(54) 【発明の名称】 光学活性化合物の製造法

(57) 【要約】

【課題】糖尿病治療剤として有用なオキサゾリジンジオン誘導体の原料化合物として有用な光学活性化合物の製造法を提供する。

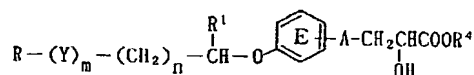
【解決手段】一般式 (I)

【化1】



〔式中、Rはそれぞれ置換されていてもよい炭化水素または複素環基を；Yは-CO-等を；mは0または1を；nは0, 1または2を；R¹およびR⁴は同一又は異なって水素原子等を；Aは2価のC₁₋₇脂肪族炭化水素基を；環Eはさらに1ないし2個の置換基を有していてもよいベンゼン環を示す。〕で表される化合物を、パン酵母および加水分解酵素阻害剤の存在下に、還元反応に付すことを特徴とする一般式 (IV)

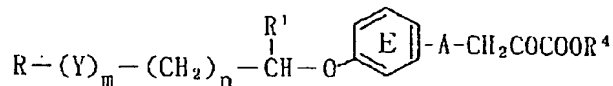
【化2】



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物の光学活性体の製造法。

【特許請求の範囲】

【請求項1】一般式(I)

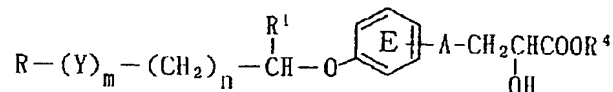


〔式中、Rはそれぞれ置換されていてもよい炭化水素または複素環基を；Yは $-CO-$ 、 $-CH(OH)-$ または $-NR^3-$ (R^3 は置換されていてもよい C_{1-4} アルキル基を示す)で示される基を；mは0または1を；nは0, 1または2を； R^1 および R^4 は同一又は異なって水素原子または C_{1-4} アルキル基を；Aは2価の C_{1-7} 脂肪

【化1】

族炭化水素基を；環Eはさらに1ないし2個の置換基を有していてもよいベンゼン環を示す。〕で表される化合物を、パン酵母および加水分解酵素阻害剤の存在下、還元反応に付すことを特徴とする一般式(IV)

【化2】



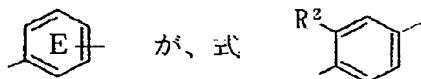
〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物の光学活性体の製造法。

【請求項2】Rが置換されていてもよい複素環基である請求項1記載の製造法。

【請求項3】Rがフェニル、ナフチル、フリル、チエニルまたは C_{1-3} アルキル基で置換されていてもよいオキサゾリルである請求項2記載の製造法。

【請求項4】部分構造式

【化3】



〔式中、 R^2 は置換されていてもよい水酸基、ハロゲン原子、置換されていてもよいアシル基、ニトロ基または置換されていてもよいアミノ基を示す。〕である請求項1記載の製造法。

【請求項5】 R^2 が置換されていてもよい水酸基である請求項4記載の製造法。

【請求項6】 R^2 が C_{1-4} アルコキシ基である請求項5記載の製造法。

【請求項7】mが0である請求項1記載の製造法。

【請求項8】 R^1 が水素原子である請求項1記載の製造法。

【請求項9】一般式(I)で表される化合物が5-[4-[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリルメトキシ]-3-メトキシフェニル]-2-オキソペンタン酸エチルエステルである請求項1記載の製造法。

【請求項10】加水分解酵素阻害剤がブタンスルホニルフルオリドである請求項1記載の製造法。

【請求項11】パン酵母を担体に固定化して用いる請求項1記載の製造法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、血糖および血中脂質低下作用を有し、糖尿病治療剤として有用なオキサゾリジン誘導体の原料化合物として有用な光学活性化合物の製造法に関する。

【0002】

【従来の技術】血糖および血中脂質低下作用を有し、糖尿病治療剤として有用なオキサゾリジン誘導体としては、例えばEP-A 710659に記載の化合物が知られている。該化合物のなかでも、とりわけ光学活性体のなかには、優れた活性を有するものがある。EP-A 710659には、該光学活性体を製造する際に原料化合物として用いられる光学活性化合物の製造法として、例えばパン酵母によるケトンのアルコールへの不斉還元、光学活性-DIOP/[Rh(COD)Cl₂]₂, Ph₂SiH₂によるケトンのアルコールへの不斉還元、キラル触媒〔(Cinchonidine, Pt-Al₂O₃)、(Quinidine, Pt-Al₂O₃)、(Cinchonidine, Pt-Al₂O₃)、(光学活性-BINAP, RuCl₂)等〕を用いる不斉水素添加によるケトンのアルコールへの不斉還元等が挙げられる旨記載されている。しかし、EP-A 710659には、一般的な不斉還元法が列挙されているに過ぎず、具体的な実施例や実施態様の記載はない。

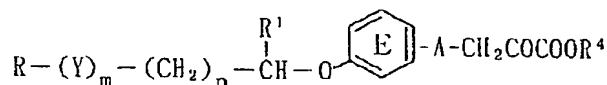
【0003】

【発明が解決しようとする課題】糖尿病治療剤として有用なオキサゾリジン誘導体の原料化合物として用いられる光学活性化合物を製造するにあたり、高収率かつ高純度で目的物を得ることのでき、工業的な大量生産に有利な製造法が求められている。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明は、一般式(I)

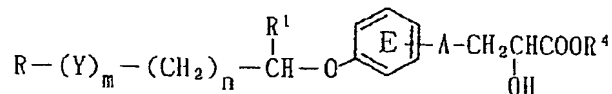
【化4】



〔式中、Rはそれぞれ置換されていてもよい炭化水素または複素環基を；Yは $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ または $-\text{NR}^3-$ (R^3 は置換されていてもよい C_{1-4} アルキル基を示す)で示される基を；mは0または1を；nは0、1または2を； R^1 および R^4 は同一又は異なって水素原子または C_{1-4} アルキル基を；Aは2価の C_{1-7} 脂肪

族炭化水素基を；環Eはさらに1ないし2個の置換基を有していてもよいベンゼン環を示す。〕で表される化合物を、パン酵母および加水分解酵素阻害剤の存在下に、還元反応に付すことを特徴とする一般式 (IV)

【化5】



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物の光学活性体の製造法に関する。

【0005】一般式 (I) 中、Rで表される置換されていてもよい炭化水素基における炭化水素基としては、脂肪族炭化水素基、脂環族炭化水素基、脂環族-脂肪族炭化水素基、芳香脂族炭化水素基、芳香族炭化水素基が挙げられる。該脂肪族炭化水素基としては、炭素数1~8のもの、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec.-ブチル、t.-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、t.-ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、オクチルなど炭素数1~8の飽和脂肪族炭化水素基 (例、アルキル基等)、およびエチニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ヘキセニル、3-ヘキセニル、2,4-ヘキサジエニル、5-ヘキセニル、1-ヘプテニル、1-オクチニル、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、3-ヘキシニル、2,4-ヘキサジエニル、5-ヘキシニル、1-ヘプチニル、1-オクチニルなど炭素数2~8の不飽和脂肪族炭化水素基 (例、アルケニル基、アルキニル基等) が挙げられる。該脂環族炭化水素基としては、炭素数3~7のもの、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど炭素数3~7の飽和脂環族炭化水素基 (例、シクロアルキル基等) および1-シクロペンテニル、2-シクロペンテニル、3-シクロペンテニル、1-シクロヘキセニル、2-シクロヘキセニル、3-シクロヘキセニル、1-シクロヘプテニル、2-シクロヘプテニル、3-シクロヘプテニル、2,4-シクロヘプタジエニルなど炭素数5~7の不飽和脂環族炭化水素基 (例、シクロアルケニル基、シクロアルカジエニル基等) が挙げられる。

【0006】該脂環族-脂肪族炭化水素基としては、上記脂環族炭化水素基と脂肪族炭化水素基とが結合したものの (例、シクロアルキル-アルキル基、シクロアルケニル-アルキル基、シクロアルキニル-アルキル基等) の

うち、炭素数4~9のもの、例えばシクロプロピルメチル、シクロプロピルエチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、2-シクロペンテニルメチル、3-シクロペンテニルメチル、シクロヘキシルメチル、2-シクロヘキセニルメチル、3-シクロヘキセニルメチル、シクロヘキシルエチル、シクロヘキシルプロピル、シクロヘプチルメチル、シクロヘプチルエチルなどが挙げられる。該芳香脂族炭化水素基としては、炭素数7~13のもの、例えばベンジル、フェネチル、1-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、2-フェニルプロピル、1-フェニルプロピル、 α -ナフチルメチル、 α -ナフチルエチル、 β -ナフチルメチル、 β -ナフチルエチルなどが挙げられる。該芳香族炭化水素基としては、炭素数6~14のもの、例えばフェニル、ナフチル (α -ナフチル、 β -ナフチル) などが挙げられる。

【0007】一般式 (I) 中、Rで表される置換されていてもよい複素環基における複素環基としては、例えば1個の硫黄原子、窒素原子または酸素原子を含む5~7員複素環基、2~4個の窒素原子を含む5~6員複素環基、1~2個の窒素原子および1個の硫黄原子または酸素原子を含む5~6員複素環基が挙げられ、これらの複素環基は2個以下の窒素原子を含む6員環、ベンゼン環または1個の硫黄原子を含む5員環と縮合していてもよい。このような複素環基の具体例としては、例えば、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、6-ピリミジニル、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル、2-ピラジニル、2-ピロリル、3-ピロリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、5-イミダゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル、1,2,4-オキサジアゾール-5-イル、1,2,4-トリアゾール-3-イル、1,2,3-トリアゾール-4-イル、テトラゾール-5-イル、ベンズイミダゾール-2-イル、インドール-3-イル、1H-インダゾール-3-イル、1H-ピロロ [2,3-b] ピラジン-2-イル、1H-ピロロ [2,3-b] ピリジン-6-イル、1H-イミダゾ [4,5-b] ピリジン-2-イル、1H-イミダゾ

〔4, 5-c〕ピリジン-2-イル、1H-イミダゾ
〔4, 5-b〕ピラジン-2-イル等が挙げられる。これらの中でもオキサゾリル、チアゾリルおよびトリアゾリルが好ましい。一般式(I)中、Rは好ましくは置換されていてもよい複素環基である。Rはさらに好ましくは置換されていてもよいオキサゾリル基である。

【0008】一般式(I)中、Rで表される炭化水素基および複素環基は、それぞれ置換可能な位置に置換基を1~3個有していてもよい。かかる置換基としては、例えば脂肪族鎖式炭化水素基、脂環式炭化水素基、アリール基、芳香族複素環基、非芳香族複素環基、ハロゲン原子、ニトロ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいアシル基、置換されていてもよいヒドロキシル基、置換されていてもよいチオール基、エステル化されていてもよいカルボキシル基が挙げられる。該脂肪族鎖式炭化水素基としては、炭素数1~15の直鎖状または分枝鎖状の脂肪族炭化水素基、例えば炭素数1~10のアルキル基、炭素数2~10のアルケニル基、炭素数2~10のアルキニル基などが挙げられる。アルキル基の好適な例としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec.-ブチル、t.-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、t.-ペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、2-エチルブチル、ヘキシル、ペンチル、オクチル、ノニル、デシルなどが挙げられる。アルケニル基の好適な例としては、例えばビニル、アリル、イソプロペニル、1-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-エチル-1-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニルなどが挙げられる。アルキニル基の好適な例としては、例えばエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニルなどが挙げられる。

【0009】該脂環式炭化水素基としては、炭素数3~12の飽和または不飽和の脂環式炭化水素基、例えばシクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルカジエニル基などが挙げられる。シクロアルキル基の好適な例としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ビシクロ〔2.2.1〕ヘプチル、ビシクロ〔2.2.2〕オクチル、ビシクロ〔3.2.1〕オクチル、ビシクロ〔3.2.2〕ノニル、ビシクロ〔3.3.1〕ノニル、ビシクロ〔4.2.1〕ノニル、ビシクロ

〔4.3.1〕デシルなどが挙げられる。シクロアルケニル基の好適な例としては、例えば2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イルなどが挙げられる。シクロアルカジエニル基の好適な例としては、例えば2,4-シクロペンタジエン-1-イル、2,4-シクロヘキサジエン-1-イル、2,5-シクロヘキサジエン-1-イルなどが挙げられる。該アリール基としては炭素数6~14のもの、例えばフェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニルなどが挙げられ、なかでもフェニル、1-ナフチル、2-ナフチルなどが好ましい。

【0010】該芳香族複素環基の好適な例としては、例えばフリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、フラザニル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、テトラゾリル、ビリジル、ビリダジニル、ビリミジニル、ピラジニル、トリアジニルなどの芳香族単環式複素環基；例えばベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾ〔b〕チエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1,2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、1,2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、アリニル、プテリジニル、カルバゾリル、 α -カルボリニル、 β -カルボリニル、 γ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトリニル、インドリジニル、ピロロ〔1,2-b〕ビリダジニル、ピラゾロ〔1,5-a〕ビリジニル、イミダゾ〔1,2-a〕ビリジニル、イミダゾ〔1,5-a〕ビリジニル、イミダゾ〔1,2-b〕ビリダジニル、イミダゾ〔1,2-a〕ビリミジニル、1,2,4-トリアゾロ〔4,3-a〕ビリジニル、1,2,4-トリアゾロ〔4,3-b〕ビリダジニルなどの芳香族縮合複素環基などが挙げられる。

【0011】該非芳香族複素環基の好適な例としては、例えばオキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ビペリジニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ビペラジニル、ピロリジノ、ビペリジノ、モルホリノなどが挙げられる。該ハロゲン原子の例としてはフッ素、塩素、臭素およびヨウ素が挙げられ、とりわけフッ素および塩素が好ましい。該置換されていてもよいアミノ基としては、炭素数1~10のア

ルキル、炭素数2～10のアルケニル、炭素数1～10のアシルまたは芳香族基によりモノーもしくはジー置換されていてもよいアミノ基が挙げられる。置換されたアミノ基としては、例えばメチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、ジブチルアミノ、ジアリルアミノ、シクロヘキシルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ベンゾイルアミノ、フェニルアミノ、N-メチル-N-フェニルアミノ等が挙げられる。

【0012】該置換されていてもよいアシル基において、アシル基としては、(i)ホルミルその他、(ii)例えば炭素数1～10のアルキル、炭素数2～10のアルケニルまたは炭素数6～12の芳香族基がカルボニル基と結合したもの（例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ヒバロイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル、シクロブタンカルボニル、シクロペンタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニル、シクロヘプタンカルボニル、クロトニル、2-シクロヘキセンカルボニル、ベンゾイル、ニコチノイル等）が挙げられる。置換されたアシルとしては、前記アシル基に例えば炭素数1～3のアルキル、炭素数1～3のアルコキシ、ハロゲン（例、塩素、フッ素、臭素など）、ニトロ、ヒドロキシル、アミノなどが置換したものが挙げられる。

【0013】該置換されていてもよいヒドロキシル基において、置換されたヒドロキシル基としては、例えばアルコキシ、アルケニルオキシ、アラルキルオキシ、アシルオキシ、アリールオキシなどが挙げられる。アルコキシの好適な例としては、炭素数1～10のもの、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec.-ブトキシ、t.-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、ノニルオキシ、シクロブトキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシなどが挙げられる。アルケニルオキシの好適な例としては、炭素数2～10のもの、例えばアリル(allyl)オキシ、クロチルオキシ、2-ペンテニルオキシ、3-ヘキセニルオキシ、2-シクロペンテニルメトキシ、2-シクロヘキセニルメトキシなどが挙げられる。アラルキルオキシの好適な例としては、炭素数7～10のもの、例えばベンジルオキシ、フェネチルオキシなどが挙げられる。アシルオキシの好適な例としては、炭素数2～4のアルカノイルオキシ（例、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシなど）などが挙げられる。アリールオキシの好適な例としては、炭素数6～14のもの、例えばフェノキシ、4-クロロフェノキシなどが挙げられる。

【0014】該置換されていてもよいチオール基としては、例えばアルキルチオ、アラルキルチオ、アシルチオなどが挙げられる。アルキルチオの好適な例としては、

炭素数1～10のアルキルチオ、例えばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、sec.-ブチルチオ、t.-ブチルチオ、ペンチルチオ、イソペンチルチオ、ネオペンチルチオ、ヘキシルチオ、ヘプチルチオ、ノニルチオ、シクロブチルチオ、シクロペンチルチオ、シクロヘキシルチオなどが挙げられる。アラルキルチオの好適な例としては、炭素数7～10のもの、例えばベンジルチオ、フェネチルチオなどが挙げられる。アシルチオの好適な例としては、炭素数2～4のアルカノイルチオ、例えばアセチルチオ、プロピオニルチオ、ブチリルチオ、イソブチリルチオなどが挙げられる。

【0015】該エステル化されていてもよいカルボキシル基において、エステル化されたカルボキシル基としては、例えば炭素数2～5のアルコキシカルボニル（例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニルなど）、炭素数8～10のアラルキルオキシカルボニル（例えばベンジルオキシカルボニルなど）、炭素数7～15のアリールオキシカルボニル（例えばフェノキシカルボニル、p-トリールオキシカルボニルなど）などが挙げられる。Rで示される炭化水素基上および複素環基上の置換基の中でもフェニル、ナフチル、フリル、チエニル、C₁₋₃アルキルが特に好ましい。

【0016】一般式(I)中、Rで表される炭化水素基および複素環基上の置換基は、それらが脂環式炭化水素基、アリール基、芳香族複素環基、非芳香族複素環基であるときはさらにそれぞれ適当な置換基を1個以上、好ましくは1～3個有していてもよく、該置換基としては、例えば炭素数1～6のアルキル基、炭素数2～6のアルケニル基、炭素数2～6のアルキニル基、炭素数3～7のシクロアルキル基、炭素数6～14のアリール基（例、フェニル、ナフチルなど）、芳香族複素環基（例、チエニル、フリル、ビリジル、オキサゾリル、チアゾリルなど）、非芳香族複素環基（例、テトラヒドロフリル、モルホリノ、ピペリジノ、ピロリジノ、ピペラジノなど）、炭素数7～9のアラルキル基、アミノ基、N-モノ(C₁₋₄)アルキルアミノ基、N,N-ジ(C₁₋₄)アルキルアミノ基、炭素数2～8のアシルアミノ基（例、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ベンゾイルアミノなど）、アミジノ基、炭素数2～8のアシル基、カルバモイル基、N-モノ(C₁₋₄)アルキルカルバモイル基、スルファモイル基、N-モノ(C₁₋₄)アルキルスルファモイル基、N,N-ジ(C₁₋₄)アルキルスルファモイル基、カルボキシル基、炭素数2～8のアルコキシカルボニル基、ヒドロキシル基、炭素数1～4のアルコキシ基、炭素数2～5のアルケニルオキシ基、炭素数3～7のシクロアルキルオキシ基、炭素数7～9のアラルキルオキシ基、炭素数6～14のアリールオキシ基

(例、フェニルオキシ、ナフチルオキシなど)、メルカプト基、炭素数1~4のアルキルチオ基、炭素数7~9のアラルキルチオ基、炭素数6~14のアリールチオ基(例、フェニルチオ、ナフチルチオなど)、スルホ基、シアノ基、アジド基、ニトロ基、ニトロソ基、ハロゲン(フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)などが挙げられる。一般式(I)中、Rはさらに好ましくはフェニル、ナフチル、フリル、チエニルまたは C_{1-3} アルキル基から選ばれる1~3個の置換基を有していてもよいオキサゾリル、チアゾリルまたはトリアゾリル基である。一般式(I)中、Rは特に好ましくはフェニル、ナフチル、フリル、チエニルまたは C_{1-3} アルキル基で置換されていてもよいオキサゾリル基である。

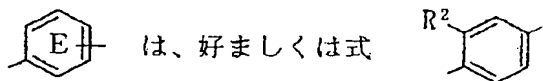
【0017】一般式(I)中、 R^1 または R^4 で示される C_{1-4} アルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec.-ブチル、t.-ブチルが挙げられる。 R^1 としては水素原子が好ましい。 R^4 としては、 C_{1-4} アルキル基が好ましい。 m は0または1を示すが0が好ましい。 n は0、1または2を示すが0または1が好ましく0が最も好ましい。 Y は $-CO-$ 、 $-CH(OH)-$ または $-NR^3-$ を示すが、 $-CH(OH)-$ または $-NR^3-$ が好ましい。 R^3 で示される置換されていてもよい C_{1-4} アルキル基において、 C_{1-4} アルキル基としては、前記した R^1 または R^4 で示される C_{1-4} アルキル基と同様のものが用いられる。また、その置換基としては、例えばハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、炭素数1~4のアルコキシ基(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec.-ブトキシ、t.-ブトキシなど)、ヒドロキシル基、ニトロ基、炭素数1~4のアシル基(例えばホルミル、アセチル、プロピオニルなど)などが挙げられる。

【0018】Aで示される2価の C_{1-7} 脂肪族炭化水素基は直鎖状、分枝状のいずれでもよく、また飽和不飽和のいずれでもよい。その具体例としては、例えば $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-CH(C_2H_5)-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 、 $-(CH_2)_6-$ 、 $-(CH_2)_7-$ の飽和のもの、例えば $-CH=CH-$ 、 $-C(CH_3)=CH-$ 、 $-CH=CH-CH_2-$ 、 $-C(C_2H_5)=CH-$ 、 $-CH_2-CH=CH-C_6H_5-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH=CH-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH=CH-CH=CH-CH=CH-CH_2-$ などの不飽和のものが挙げられる。なかでも炭素数1~4の飽和のものが好ましく、 $-CH_2-$ または $-(CH_2)_2-$ がさらに好ましい。Aは特に好ましくは $-(CH_2)_2-$ である。

【0019】一般式(I)中、環Eは置換可能な任意の位置に1ないし2個の置換基を有する。このような置換基としては、アルキル基、置換されていてもよいヒドロキシル基、ハロゲン原子、置換されていてもよいアシル基、ニトロ基および置換されていてもよいアミノ基が挙げられる。これらは、いずれもRで示される炭化水素基

および複素環基の置換基として述べたものと同様のものが用いられる。環Eすなわち部分構造式

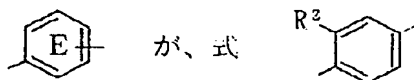
【化6】



〔式中、 R^2 は置換されていてもよいヒドロキシル基、ハロゲン原子、置換されていてもよいアシル基、ニトロ基または置換されていてもよいアミノ基を示す。〕を示す。 R^2 で示される置換されていてもよいヒドロキシル基、ハロゲン原子、置換されていてもよいアシル基、および置換されていてもよいアミノ基としては、いずれもRで示される炭化水素基および複素環基の置換基として述べたものと同様のものが挙げられる。 R^2 は、好ましくは置換されていてもよいヒドロキシル基またはハロゲン原子である。 R^2 は、さらに好ましくは置換されていてもよいヒドロキシル基であり、特に好ましくは C_{1-4} アルコキシ基である。

【0020】一般式(I)で表される化合物(以下、化合物(I)と略記する)の好ましい例としては、例えば、Rがフェニル、ナフチル、フリル、チエニルまたは C_{1-3} アルキルで置換されていてもよいオキサゾリル基； m が0； n が0または1； R^1 が水素原子；環Eすなわち部分構造式

【化7】



かつ R^2 が C_{1-4} アルコキシ基；Aが $-(CH_2)_2-$ である化合物が挙げられる。

【0021】化合物(I)の好ましい具体例としては、例えば5-[4-[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリルメトキシ]-3-メトキシフェニル]-2-オキソペンタン酸エチルエステルが挙げられる。一般式(I)で表される化合物は、EP-A 612743およびEP-A 710659に記載の方法により製造することができる。

【0022】本発明の製造法において、化合物(I)を、パン酵母および加水分解酵素阻害剤の存在下に、還元反応に付すことにより、化合物(IV)が製造される。パン酵母は、試薬として市販されているものを用いればよい。また、パン酵母の形状は、特に限定されず、乾燥状またはペースト状のいずれであってもよい。パン酵母の使用量は、化合物(I)に対し、1~100重量倍、好ましくは5~20重量倍である。

【0023】パン酵母を用いる場合、適当な担体に固定化して用いることが好ましい。該担体としては、例えばポリウレタン、アルギン酸塩(例、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸マグネシウム等)、ポリアクリルアミドゲル、セルロース等が挙げられる。また、固定化は自体公知の方法により行えばよい。例えば、パン酵母をポリ

ウレタンに固定化して用いる場合は、パン酵母を水に懸濁し、得られる懸濁液とポリウレタンプレポリマーとを混合することにより、パン酵母を固定化したポリウレタンを製造することができる。このように、パン酵母を適当な担体に固定化して用いることにより、さらに高純度で、目的とする光学活性化合物を製造することができる。

【0024】加水分解酵素阻害剤は、加水分解を阻害する酵素を失活させ、実質的に加水分解を阻害する化合物であり、該加水分解酵素阻害剤としては、例えばブタンスルホニルフルオリド、ジイソプロピルフルオリン酸、フェニルメチルスルホニルフルオリド、ヨードアセトアミド、二価の金属塩（例、 ZnCl_2 、 CaCl_2 、 MgCl_2 等）等が挙げられ、なかでもブタンスルホニルフルオリドが好ましい。加水分解酵素阻害剤の使用量は、化合物（I）に対し、0.01～10重量倍、好ましくは0.1～1重量倍である。

【0025】還元反応は、化合物（I）、パン酵母および加水分解酵素阻害剤を、水または有機溶媒中で混合することにより行われる。該有機溶媒は、反応を阻害しないものであればよく、具体的には、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール等のアルコール類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタン、1,1,2,2-テトラクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；酢酸エチル、酢酸メチル等のエステル類；酢酸；N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等のアミド類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類等が挙げられる。有機溶媒は、好ましくはエーテル類であり、とりわけジエチルエーテルが好ましい。上記した水または有機溶媒は、その2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。水または有機溶媒の使用量は、化合物（I）1重量部に対し、通常1～1000倍容量、好ましくは10～1000倍容量である。反応温度は、通常0～100℃、好ましくは5～40℃、さらに好ましくは15～30℃である。反応時間は、通常0.5～100時間、好ましくは1～50時間、さらに好ましくは5～20時間である。還元反応において、化合物（I）、パン酵母および加水分解酵素阻害剤の添加時期は特に限定されないが、あらかじめパン酵母と加水分解酵素阻害剤とを混合し、ついで化合物（I）を添加することにより、より高収率で目的化合物を得ることができる。このようにして得られる化合物（IV）は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

【0026】本発明の製造法によれば、血糖および血中脂質低下作用を有し、糖尿病治療剤として有用なオキサゾリジンジオン誘導体、とりわけ(R)-(+)-5-[3-[4-(2-

(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリルメトキシ]-3-メトキシフェニル]プロピル]-2,4-オキサゾリジンジオンの原料化合物として用いられる光学活性化合物を実質的に純粋に得ることができる。

【0027】

【発明の実施の形態】以下に、実施例および参考例を挙げて本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。NMRスペクトルは内部または外部基準として、テトラメチルシランを用いて、日立社製、R-90H型スペクトロメーターで測定し、全 δ 値をppmで示した。光学活性体の光学純度は、鏡像体過剰率(%e.e.)で評価した。該鏡像体過剰率は、以下に示す条件下での高速液体クロマトグラフィーを用い、次式により求めた。

$$\text{鏡像体過剰率}(\%e.e.) = \frac{[(R) - (S)]}{[(R) + (S)]}$$

[式中、(R)および(S)は、鏡像体の絶対配置、および各鏡像体の高速液体クロマトグラフィーにおける面積を示す]

(高速液体クロマトグラフィー条件)

カラム：CHIRALPAK AD(ダイセル化学工業株式会社製)

(粒径：10 μm ；カラム径：4.6mm；カラム長：250mm)

移動層：n-ヘキサン/2-プロパノール=80/20 (v/v)

流速：0.5ml/min

温度：35℃

検出：UV254nm

なお、実施例中の各記号は次の意味を示す。

s：シングレット(singlet)

dd：ダブル・ダブレット(double doublet)

m：マルチプレット(multiplet)

t：トリプレット(triplet)

q：カルテット(quartet)

br：ブロード(broad)

J：カップリング定数(coupling constant)

Hz：ヘルツ(Hertz)

【0028】

【実施例】

実施例1

(R)-5-[4-[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリルメトキシ]-3-メトキシフェニル]-2-ヒドロキシペンタン酸エチルエステル(以下、化合物Aと略記する)の製造

化合物Aの製造

パン酵母 400mgを水 10mlに懸濁させ、さらにブタンスルホニルフルオリド5mgを添加し、25℃で1時間攪拌した。懸濁液に、5-[4-[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリルメトキシ]-3-メトキシフェニル]-2-オキソペンタン酸エチルエステル(以下、化合物A'と略記する) 20mgおよびエタノール 2mlを加え、25℃で18時間攪拌し

た。反応液を酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下、濃縮乾固した。残渣をHPLCにより分析したところ、実質的に純粋な標記化合物 16.8mg (収率84.0%)を得た。鏡像体過剰率は、91.0%e.e.であった。さらに、シリカゲルクロマトグラフィー(60mg、ヘキサン-酢酸エチル混合溶媒(容積比=1:1))を用いて精製を行い、標記化合物の針状白色結晶15.2mgを得た。

【0029】参考例1

化合物Aの製造

ブタンスルホンフルオリドを添加しない以外は実施例1と同様にして、実質的に純粋な標記化合物 9.6mg (収率48.0%)を得た。さらに、実施例1と同様にして精製を行い、標記化合物の針状白色結晶 8mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 90MHz): δ 1.2(1H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.5-1.9(4H, m), 2.4(3H, s), 2.5-2.9(3H, m), 3.8(3H, s), 4.2(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 4.2(1H, br, s), 5.0(2H, s), 6.5(1H, dd, $J=2, 3\text{Hz}$), 6.7(2H, m), 6.9(2H, m), 7.5(1H, m)

IR(KBr): 3300, 1730 cm^{-1}

m. p.: 69-71°C

【0030】

【発明の効果】本発明の製造法によれば、血糖および血中脂質低下作用を有し、糖尿病治療剤として有用なオキサゾリジンジオン誘導体の原料化合物として用いられる光学活性化合物を、高収率かつ高純度で得ることができ、工業的な大量生産に有利である。また、本発明の製造法によれば、光学活性化合物を簡便な操作で、効率よく得ることができる。

CA data of Reference 20

L4 1 JP10084987/PN

=> D L4 BIB ABS

L4 ANSWER 1 OF 1 CA COPYRIGHT 2006 ACS on STN
 AN 128:320657 CA Full-text
 TI Manufacture of optically active α -hydroxy esters with bakers' yeast
 from α -keto esters

IN Yamano, Toru; Miwa, Katsuhiko; Kawada, Mitsuru

PA Takeda Chemical Industries, Ltd., Japan

SO Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 8 pp.

CODEN: JKXXAF

DT Patent

LA Japanese

FAN. CNT 1

	PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
PI	JP 10084987	A2	19980407	JP 1996-246687	19960918 <---
PRAI	JP 1996-246687		19960918		

OS CASREACT 128:320657; MARPAT 128:320657

AB Optically active $\text{RYm}(\text{CH}_2)_n\text{CHR1OC6H4ACH2CH}(\text{OH})\text{CO}_2\text{R4}$ [R = hydrocarbyl, heterocyclyl; Y = CO, CHOH, NR3; R3 = (un)substituted C1-4 alkyl; $m = 0, 1$; $n = 0-2$; $\text{R1}, \text{R4} = \text{H}, \text{C1-4 alkyl}$; A = divalent C1-7 aliphatic hydrocarbyl; the benzene ring may be mono- or disubstituted] are manufactured by reduction of $\text{RYm}(\text{CH}_2)_n\text{CHR1OC6H4ACH2COCO}_2\text{R4}$ ($\text{R}, \text{Y}, m, n, \text{R1}, \text{R4}, \text{A}$ = same as above) in the presence of bakers' yeast and hydrolase inhibitors. The optically active compds. are useful as intermediates for antidiabetic oxazolidinediones. Bakers' yeast was treated with butanesulfonyl fluoride at 25° for 1 h in water, then treated with Et 5-[4-[2-(2-furyl)-5-methyl-4-oxazolylmethoxy]-3-methoxyphenyl]-2-oxopentanoate at 25° for 18 h to produce the corresponding α -hydroxy ester with (R) form in 84.0% yield.